Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster i/Westf.
Direktor Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Zur Pharmakologie des Cytisins

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der mediz. Doktorwürde
der hohen mediz. Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster i/Westf.

vorgelegt von

Ludwig Pennekamp
aus Ahlen i/Westf.

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i.W.
1935

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Münster in Westfalen.

Dekan: Prof. Dr. Klinge

Referent: Prof. Dr. med. et phil. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Von den Vertretern der Nikotingruppe hat das Lobelin wegen seiner erregenden Wirkung auf das Atemzentrum eine bemerkenswerte therapeutische Bedeutung erlangt. Demgegenüber ist dem Cytisin, einem wirksamen Alkaloid des Goldregens (Cytisus laburnum) trotz zahlreicher Untersuchungen, von denen die Arbeiten von Dale und Laidlaw[1]) besonders zu nennen sind, relativ wenig Beachtung geschenkt worden. Das liegt vielleicht daran, daß das Goldregenalkaloid viel zu sehr nach der nikotinähnlichen Wirkung beurteilt worden ist. Lobelin und Cytisin haben qualitativ dieselbe Wirkung wie Nikotin. In quantitativer Hinsicht unterscheiden sich allerdings die drei genannten Alkaloide voneinander. Cytisin hat vor den beiden anderen vor allem eine stärkere blutdrucksteigernde Wirkung voraus, eine Wirkung, die in Verbindung mit der Erregung des Atemzentrums von besonderer therapeutischer Bedeutung sein könnte. Da das Cytisin im Organismus nicht oder nur teilweise zerstört wird, so ist zu erwarten, daß die Wirkung eine nachhaltigere ist als bei Lobelin.

Um ein Urteil für die therapeutische Verwendbarkeit des Cytisins zu gewinnen, wurden die Untersuchungen früherer Autoren[2]) erneut aufgenommen. Besondere Berücksichtigung fanden vor allem die Wirkungen des Alkaloids auf Kreislauf und Atmung.

Als Präparate wurden Cytisinhydrochlorid und Cytisinnitrat der chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt verwendet.

---

[1]) Dale H. H. und Laidlaw P. P., Journ. of Pharm. and exp. Therap. 3, 205 (1912).

[2]) Literatur: Hdb. f. exp. Pharmakol. II. Bd. 2. Hälfte S. 714 J. Springer, Berlin, 1924.

Mercks wissenschaftl. Abh. Nr. 22, Nicht offizinelle Alkaloide S. 155.

1. Wirkung auf den Blutdruck.

Die Methodik war die übliche. Der Blutdruck wurde in einer Carotis gemessen und mit dem Quecksilbermanometer registriert. Zur Gerinnungshemmung fand die Trendelenburg'sche Anordnung Verwendung. Die Injektionen geschahen intravenös, bei Kaninchen in die Ohrvene, bei Katzen in die Vena femoralis. Die Versuchstiere wurden mit Urethan, Aether oder Numal narkotisiert.

Von allen früheren Untersuchern ist eine blutdrucksteigernde Wirkung des Cytisins beschrieben worden, die wesentlich stärker ist als die des Nikotins [3]).

Der Ablauf der Reaktion hat größte Ähnlichkeit mit der Suprareninwirkung. Die pressorische Wirkung tritt bereits bei Gaben von 0,05 mg und darunter auf. Durchtrennung der Halsvagi, Atropinvorbehandlung oder beides beeinflussen die blutdrucksteigernde Wirkung des Cytisin nur unwesentlich. Durch Vorbehandlung mit Nikotin wird die Cytisinwirkung abgeschwächt. Das gleiche geschieht durch Hordenin, dem eine nikotinartige Teilwirkung zukommt.

Nach Ausschaltung des Vasomotorenzentrums bleibt nach Dale und Laidlaw [4]) die pressorische Wirkung erhalten. Danach kann an ihrem Zustandekommen die Erregung des Vasomotorenzentrums nicht wesentlich beteiligt sein. Für eine periphere Wirkung sprechen die Versuche nach Ergotaminvorbehandlung. Die blutdrucksteigernde Wirkung des Cytisins wird durch Ergotamin, das die sympathischen Endapparate lähmt, stark abgeschwächt. In der Hauptsache beruht demnach die pressorische Wirkung des Cytisins auf einer Erregung der sympathischen Endapparate.

---

[3]) Dale H. H. und Laidlaw P. P., Journ. of Pharm. and exp. Therap. 3 205 (1912).

[4]) Ebenda.

Die Erregbarkeit des Vagus wird durch Cytisin nicht merklich verändert, denn Lentin zeigt vor und nach Cytisin dieselbe blutdrucksenkende Wirkung.

Auf den Blutdruck des Kaninchens wirkt Cytisin teils erhöhend teils senkend. Die wechselnde Wirkung hängt nicht von der Gabengröße ab. Am morphinvorbehandelten Kaninchen wurde fast ausnahmslos Blutdrucksteigerung beobachtet. Erst bei ganz großen Gaben trat starke Blutdrucksenkung auf. Wenn beim Kaninchen eine pressorische Wirkung eintrat, so erreichte sie nie dieselbe Stärke wie bei der Katze. Der blutdrucksteigernden Wirkung geht häufig eine kurzdauernde Senkung voraus.

Die pressorische Wirkung erklärt sich einfach durch die suprareninartige Verengerung der peripheren Gefäße. Die blutdrucksenkende Wirkung wurde nicht näher pharmakologisch analysiert. Es liegt aber die Annahme nahe, daß der Wirkungsmechanismus ein ähnlicher ist wie beim Lobelin [5]).

2. Die Wirkung des Cytisins auf den Venendruck und einzelne Gefäßgebiete.

Um einen Einblick in das Kreislaufgeschehen zu gewinnen, wurde das Verhalten des Druckes im rechten Vorhof und der wichtigsten Gefäßgebiete mit der onkometrischen Methode untersucht.

Zur Messung des Vorhofdruckes wurde eine geeignete Glaskanüle in die rechte Vena jugularis herzwärts eingeführt und der Druck mit einem empfindlichen Membranmanometer gemessen. Die Gerinnbarkeit des Blutes wurde durch Novirudin herabgesetzt.

Unter der Wirkung einer kräftigen blutdrucksteigernden Cytisingabe wurde der Druck im rechten Vorhof bei der Katze zunächst leicht gesenkt, anschließend gesteigert. Die anfängliche Abnahme des Vorhofdruckes ist wohl auf eine vorübergehende

---

[5]) W. E. Dixon, Hdb. exp. Pharmakol., II. Bd., 2. Hälfte, S. 721, J. Springer, Berlin 1924.

Hemmung des Blutrückflusses nach dem Herzen infolge der peripheren Gefäßverengung zurückzuführen. Der nachfolgende Anstieg des Druckes im rechten Vorhof ist dagegen wahrscheinlich bedingt durch eine frühzeitige bessere Durchblutung der Splanchnicusgefäße und Förderung des Blutrückflusses zum Herzen. Das Verhalten der Splanchnicusgefäße deutet darauf hin.

Bei den onkometrischen Versuchen wurden vor allem die Nieren- und Darmgefäße berücksichtigt. Die Methodik war die übliche. Das betreffende Organ wurde in einem geeigneten Onkometer luftdicht gelagert und die Volumschwankungen mittels Onkograph registriert.

Am auffälligsten verhielt sich die Niere der Katze. Parallel der Blutdrucksteigerung trat eine starke Volumverminderung auf, die auf eine maximale aktive Gefäßverengung hindeutet.

Mit Wiederanstieg des Blutdruckes zur Norm steigt auch die Nierenvolumkurve wieder an. Anschließend kann das Nierenvolumen über die Norm ansteigen. Dieser Anstieg ist als Ausdruck einer reaktiven Hyperämie aufzufassen.

Wider Erwarten verhielt sich der Darm etwas anders. Während des Blutdruckanstieges kam es zu einer kurzdauernden Volumenverminderung als Zeichen einer Verengung der Splanchnicusgefäße. Ihr folgte bei anhaltender Blutdrucksteigerung eine etwas länger dauernde Volumvermehrung, die — da reversibel — auf eine Gefäßerweiterung bezw. bessere Durchblutung zurückgeführt werden muß. Da mäßige Erweiterung der Splanchnicusgefäße den Rückfluß zum Herzen fördert, ist der Anstieg des rechten Vorhofdruckes verständlich. An den Hautmuskelgefäßen (Hinterbein) wurde ein ähnliches Verhalten festgestellt. Meist trat wie an der Niere als Hauptwirkung eine länger anhaltende Volumverminderung auf. Das Verhalten der Splanchnicusgefäße — anfängliche, kurzdauernde Verengerung mit anschließender mäßiger Erweiterung — beruht wahrscheinlich auf Blutverschiebung infolge zeitlich verschiedener Gefäßverengerung im Gebiet der Nieren-, Hautmuskel- und Darmgefäße.

3. Wirkung des Cytisins auf das Herz.

An allen diesen Vorgängen ist das Herz ursächlich kaum beteiligt. Am intakten Kreislauf treten auf der Höhe der Blutdrucksteigerung nicht selten infolge reflektorischer Vaguserregung sog. Aktionspulse auf. Auch bei depressorischer Wirkung können solche Pulsveränderungen vorkommen. Sehr hohe Dosen schädigen den Herzmuskel und führen zu letalem Blutdruckabfall.

a) Wirkung auf das Warmblüterherz.

Befunde über die Wirkung des Cytisins auf das isolierte Warmblüterherz liegen bislang nicht vor. Unsere Untersuchungen wurden am isolierten Meerschweinchenherzen nach der Langendorff-Methode vorgenommen. Das Alkaloid wurde der zuströmenden Tyrodelösung zugesetzt. In Einzelgaben von 0,1 bis etwa 10 mg wurde die Hubhöhe gesteigert, ohne daß die Frequenz sich änderte. Durch höhere Gaben (über 10 mg) wurde das Herz geschädigt, die Hubhöhe nahm stark ab, die Frequenz wurde verlangsamt und es trat schließlich Stillstand in Diastole ein.

Neben der Herzaktion wurde gleichzeitig der Coronardurchfluß gemessen. Bei unseren Versuchen kam es darauf an, rasch vorübergehende Änderungen des Stromvolumens zu erfassen. Tropfenzählaparate, Condonsche magnetische Stromuhr [6]), Ausflußschreiber nach Roeßler [7]) und Stromuhr nach Werz [8]) waren aus hier nicht zu erörternden Gründen dazu nicht geeignet. Dagegen bewährte sich eine von Zipf angegebene zweiarmige registrierende Stromwaage [9]). Ihr Bauprinzip wird in einer später erscheinenden Arbeit beschrieben.

Die Bestimmung des Coronardurchflusses ergab eine reversible Vermehrung des Durchflusses bei einmaliger Injektion von

---

[6]) N. C. Condon, Journ. of physiol. **46** (1913), Procced. June 28.

[7]) R. Roeßler, Arch. exp. Pathol. **118**, 230 (1926).

[8]) Werz, ebenda **151**, 168 (1930).

[9]) Hersteller: Universitätsmechaniker D. Götting, Physiologisches Institut Münster i. Westf.

0,1—5 mg Cystisinhydrochlorid auf das Doppelte und mehr. Auch bei Cytisindauerdurchsrömung wurde der Coronardurchfluß am isolierten Meerschweinchenherzen gesteigert.

b) Wirkung des Cytisins auf das isolierte Froschherz.

Am Froschherzen ist bei relativ hohen Dosen (einige Tropfen einer 1 % Cytisinlösung) eine vorübergehende Hemmung der Tätigkeit mit manchmal folgender Beschleunigung festgestellt worden [10]). Anscheinend handelt es sich hier um die Wirkung des isolierten Froschherzen in situ.

Die Wirkung auf das isolierte Froschherz wurde im Durchströmungsversuch untersucht. Als Kanüle wurde eine von Zipf angegebene Durchströmungskanüle verwendet, die sich seit mehreren Jahren sehr gut bewährt hat. Sie entspricht im wesentlichen der von Sommerkamp ausgearbeitete Methode, die von Freund und König [11]) veröffentlicht worden ist. Die Verbesserungen, die von Zipf vorgenommen wurden (Konstanz des Venendruckes), sind bei Lentze [12]) beschrieben worden.

Die Wirkung des Cytisins auf das isolierte Froschherz bestand bei einmaliger Zufuhr von 0,5—1 mg des Alkaloides in einer Abnahme der Frequenz und Verkleinerung der Amplitudenhöhe. Bei höheren Einzelgaben waren die Wirkungen noch stärker ausgeprägt, aber rasch und gut reversibel. Eine Frequenzzunahme wurde in keinem Stadium beobachtet. Nach einmaliger Injektion von 10 mg Cytisinhydrochlorid trat vollkommener Herzstillstand in Diastole auf.

Bei Cytisindauerdurchströmung mit 0,01—0,075 % Lösungen wurde eine anfängliche Vergrößerung der Hubhöhe, aber keine Veränderung der Frequenz festgestellt. Nach längerer Durch-

---

[10]) Dixon W. E., Hdb. d. exp. Pharmakol., Bd. II, 2. Hälfte, S. 717, J. Springer, Berlin, 1924.

[11]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 125, S. 197 (1927).

[12]) Inauguraldissertation Münster 1934.

strömungsdauer traten Verminderung der Hubhöhe und schließlich diastolischer Stillstand ein. Die Vorhöfe schlugen noch kräftig im ursprünglichen Rhythmus weiter. Nach Umschaltung auf giftfreie Ringerlösung erholte sich das Herz.

Das Cytisin wirkt demnach im gleichen Sinne wie Lobelin, erweist sich allerdings, wie Vergleichsversuche gezeigt haben, als weniger giftig.

Gefäßwirkung des Cytisins.

Die blutdrucksteigernde Wirkung greift nach den Ergebnissen der Blutdruckversuche im wesentlichen an den peripheren sympathischen Apparaten an. Dem entspricht der Befund am isolierten Froschgefäßpräparat nach Laewen-Trendelenburg. Die Durchströmungsgröße des Präparates wird durch die einmalige Injektion von 0,01—0,1 mg Cytisinhydrochlorid stark herabgesetzt. Ursache der Durchflussverminderung ist eine peripher angreifende Gefäßverengerung. Die Wirkung ist gut reversibel. Die Empfindlichkeit nimmt nach mehrmaliger Injektion ab.

Wirkung auf den isolierten Warmblüterdarm.

Über die Wirkung von Cytisin auf den Darm liegen nur spärliche Untersuchungen vor. In situ soll es am Dünndarm der Katze während der Blutdrucksteigerung Hemmung nachher Steigerung der Pendelbewegungen hervorrufen. Am Kaninchen ist eine nikotinähnliche Wirkung des Cytisins beschrieben worden [13]).

Unsere Versuche wurden in der Versuchsanordnung von Magnus am isolierten Kaninchendünndarm durchgeführt. Bereits in der Verdünnung von 1 : 500 000 trat eine Tonuszunahme und Verstärkung der Pendelbewegungen auf. Eine hemmende Wirkung wurde auch bei großen Gaben nicht beobachtet. Die darmerregende Wirkung erklärt einen Teil der Magen-Darmerscheinungen bei der Goldregenvergiftung.

---

[13]) Dixon W. E, Hdb. d. exp. Pharmakol., Bd. II, 2. Hälfte, S. 717, J. Springer, Berlin 1924.

Wirkung auf die Speichelsekretion.

Durch toxische Gaben von Cytisin wird bei Tier und Mensch eine Steigerung der Speichelsekretion hervorgerufen. Diese Angaben konnten für Kaninchen und Katze bestätigt werden. In einem Falle trat bei einer durch Numal narkotisierten Katze schon bei Injektion von 0,03 mg Cytisin pro kg Körpergewicht sehr starke Salivation auf. In allen anderen Versuchen war die Vermehrung der Speichelsekretion wesentlich geringer oder fehlte ganz.

Wirkung von Cytisin auf die Atmung.

Cytisin soll ähnlich wie Lobelin das Atemzentrum erregen und in toxischen Gaben lähmen[14]). Nach Bradford[15]) bewirkte die Injektion von 5 mg bei der Katze eine Steigerung der Atemfrequenz. Nach Injektion von weiteren 1,5 mg trat Atemstillstand auf. Dale und Laidlaw[16]) fanden bereits kleinere Gaben wirksam. Die intravenöse Injektion von 1—2 mg Cytisin beschleunigte die Atmung und führte anschließend zum Stillstand. Am Kaninchen wurde nur Atemstillstand beobachtet, während die primäre Erregung vermißt wurde.

Unsere Versuche wurden an Katzen und Kaninchen durchgeführt. Es wurde untersucht: 1. die Wirkung des Cytisins auf die normale Atmung und 2. die Wirkung auf das durch Morphin geschädigte Atemzentrum. Neben der graphischen Registrierung von Atemfrequenz und Atemtiefe wurde nach der Methode von Dreser auch das Atemvolumen bestimmt.

Am Kaninchen wurde durch intravenöse Injektion von 0,5 bis 5 mg das Atemvolumen in den meisten Fällen vermehrt und die Zahl der Atemzüge erhöht. Kleinere Gaben wirkten kräftiger und länger anhaltend als größere Dosen. Gaben über 5 mg ver-

---

[14]) Dixon W. E., Hdb. exp. Pharmakol., Bd. II, 2. Hälfte, S. 716, J. Springer, Berlin 1924.

[15]) J. Rose Bradford, Journ. of physiol. 8, 97, 1887.

[16]) Dale, H. H. und Laidlaw P. P., Journ. of pharmakol. and exp. therap. **3**, 205, 1912.

langsamten die Atmung und verminderten das Atemvolumen. Atemstillstand wurde selten beobachtet und dann nur vorübergehend. Der Atemrhythmus war unter der Cytisinwirkung meist nicht ganz regelmäßig.

Die durch Morphin geschädigte Atmung des Kaninchens wurde durch Cytisin in den meisten Fällen bedeutend gebessert. Atemvolumen und Atemfrequenz nahmen zu, und die normale Atmung wurde für längere Zeit wieder hergestellt. In wenigen Fällen hatte Cytisin nur eine flüchtige und geringe Wirkung auf die Atmung. Auffallend war, daß mit Cytisin behandelte Kaninchen sehr große Morphindosen ohne Schaden vertrugen.

An der Katze erzeugte Cytisin sofort nach der Injektion eine starke Vermehrung des Atemvolumens. Die Zahl der Atemzüge wurde weniger stark vermehrt. Gaben über 1 mg schädigten bereits die Atmung. Diese wurde unregelmäßig oder hörte vollständig auf.

Zusammenfassung.

Die pharmakologische Analyse zeigt, daß Cytisin auf den Kreislauf adrenalinartig und auf die Atmung lobelinartig wirkt.

Lebenslauf.

Am 30. Juni 1907 bin ich als Sohn des Justizamtmanns Wilhelm Pennekamp und seiner Ehefrau Emilie geb. Weber zu Ahlen in Westfalen geboren. Vom 6.—10. Lebensjahre besuchte ich die Volksschule und vom 10.—21. Lebensjahre das städtische Realgymnasium in Ahlen, wo ich am 23. Februar 1928 die Reifeprüfung bestand. Darauf ergriff ich das Studium der Medizin. Während der ersten 6 Semester studierte ich in Münster, wo ich nach dem 5. Semester das Physikum bestand. Das 7. Semester verbrachte ich in Frankfurt am Main. Vom 8.—11. Semester studierte ich dann wieder in Münster. Dort beendete ich nach dem 11. Semester, am 10. Januar 1934, mein Staatsexamen.